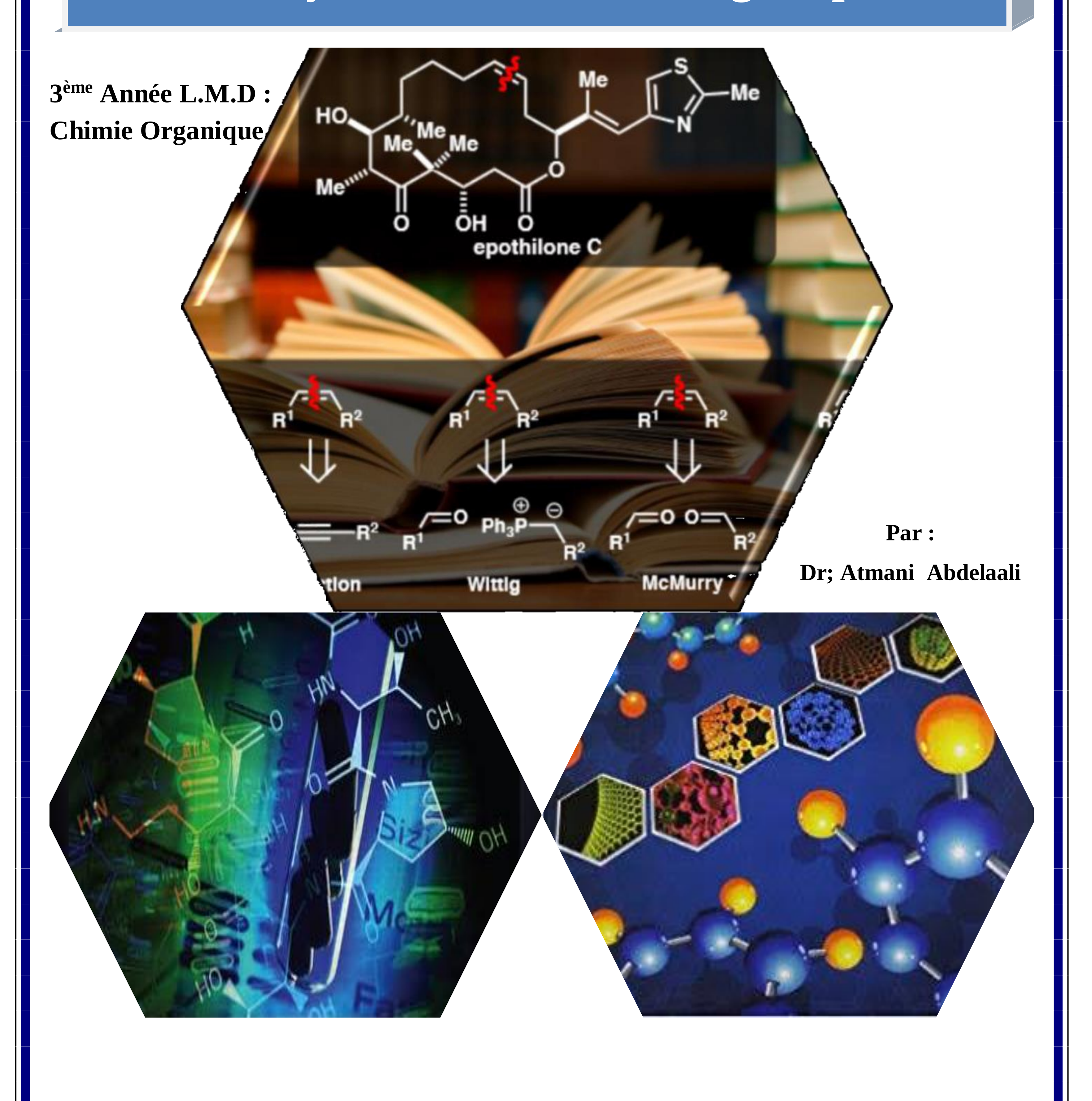
République Algérienne Démocratique Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Ibn Khaldoun – Tiaret Annexe sougueur Science de la matière -Chimie-
Stratégie de synthèse et rétrosynthèse en chimie organique

Cours en stratégie de synthèse et rétrosynthèse en chimie organique

3ème Année L.M.D : Chimie Organique



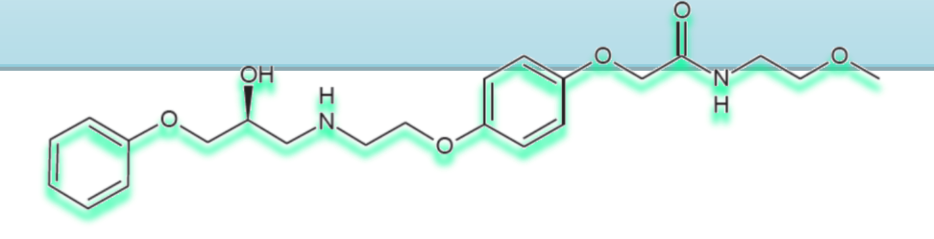
Par :

Dr; Atmani Abdelaali

Sommaire

Liste des Schémas

Introduction



INTRODUCTION

1. Définition :

La rétrosynthèse, ou « la synthèse vers l’arrière » :

Lorsque le chimiste est vraiment confronté au défi de fabriquer une nouvelle molécule, comment s’y prend-il ? « Comment le chimiste s’y prend-il pour construire l’équivalent d’une cathédrale ? » comme le dit Peter Atkins dans son livre « Au coeur des réactions chimiques ».

2-L’exemple d’une cathédrale:

Schéma 01: La molécule appelée ICI-D7114.

C’est une molécule appelée ICI-D7114 est utilisée contre l’obésité. Nous l’appellerons la molécule cible. La planification de la synthèse de cette molécule se construit « à l’envers », en revenant vers les substrats simples et disponibles. Ce processus est appelé une rétrosynthèse, et l’art de planifier la synthèse d’une molécule cible est appelée analyse rétrosynthétique.

Le vocabulaire utilisé

Le développement de stratégies de synthèse se fait en général par **une analyse rétro synthétique** de la molécule-cible : la molécule cible est la molécule que l’on cherche à synthétiser.

Une **rétro synthèse**, il s’agit d’imaginer des déconnexions du squelette de la molécule cible pour « la simplifier », conduisant à des intermédiaires-clés appelés synthons. L’agencement de ces synthons, lors de la synthèse, se fera par transformations de groupements fonctionnels et la création de nouveaux liens. Ainsi, dans une analyse rétrosynthétique, on fera généralement des déconnexions autour des groupements fonctionnels.

Voici un exemple simple illustrant le concept de rétrosynthèse de l'acide phénylacétique.

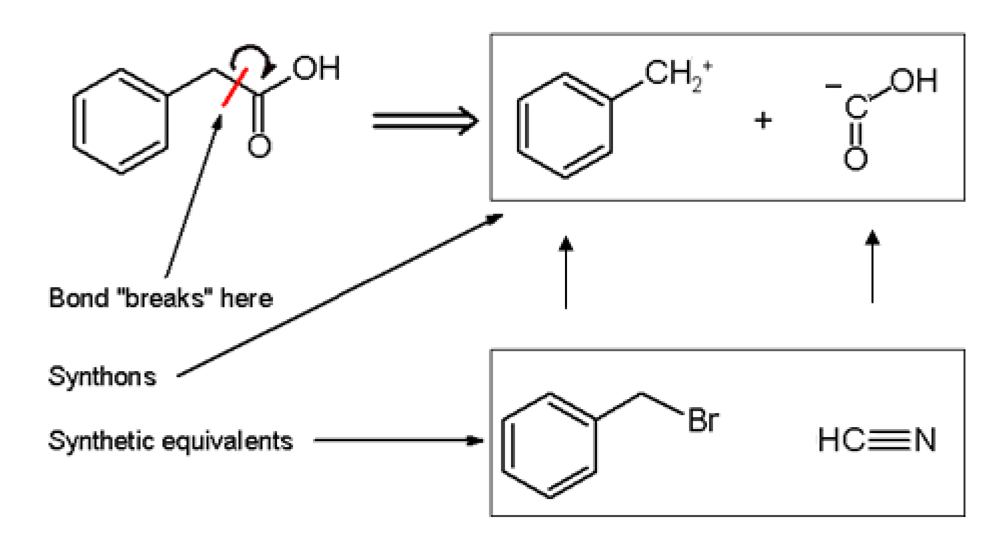


Schéma 02: Exemple 1 d'une retrosynthèse

La molécule cible est décomposée en deux synthons : un groupe nucléophile -COOH et un groupe électrophile $PhCH_2^+$. (Les deux synthons n'existent pas en réalité.) On fait réagir des équivalents synthétiques correspondant aux synthons pour produire le produit désiré. Dans ce cas, l'anion cyanure est l'équivalent synthétique du synthon -COOH, tandis que le bromure de benzyle est l'équivalent synthétique du synthon benzyle.

3. Principe et écriture d'une rétrosynthèse

La question principale posée par la rétro synthèse est désormais celle-ci : «quels réactifs X et Y doit-on faire réagir ensemble pour former Z » ? Nous examinons donc les réactions en sens inverse et nous utiliserons pour cela une flèche rétrosynthétique, notée par le symbol suivant : $\Longrightarrow$

Ainsi, **Z** $\Longrightarrow$ **X + Y** se lit « Z pourrait être préparé à partir de X et Y ».

Par exemple, nous savons qu'un ester peut être préparé à partir d'un acide et d'un alcool. Ainsi, l'insectifuge suivant peut être préparé à partir d'un acide et d'un alcool et l'on peut en rendre compte en utilisant une flèche rétrosynthétique :

Ph–CH2–O–C(=O)–Ph $\Longrightarrow$ Ph–CH2–OH + Ph–C(=O)–Cl

ester   alcool   chlorure d'acyle

Schéma 03: Exemple 2 d'une retrosynthèse

4- Les Types de synthèse :

Deux types de synthèse s sont utilisés : la synthèse linéaire et la synthèse convergente

Une synthèse linéaire consiste en une série de réactions chimiques consécutives, durant laquelle un précurseur (A) est converti en un produit final (A-B-C-D) en passant généralement par de multiples intermédiaires

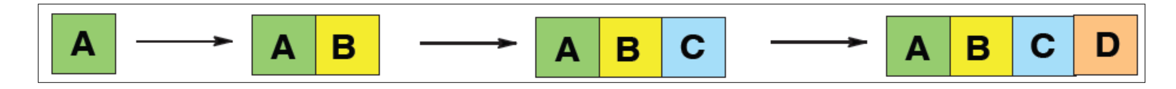


Schéma 04: La synthèse linéaire.

La **synthèse convergente** est une méthode de synthèse chimique permettant d'effectuer une réaction multi-étapes de la manière la plus efficace possible. Le concept est généralement utilisé dans le cadre de la synthèse organique et est appliqué à la préparation de dendrimères[1] et de protéines et la synthèse totale de composés organiques[22].

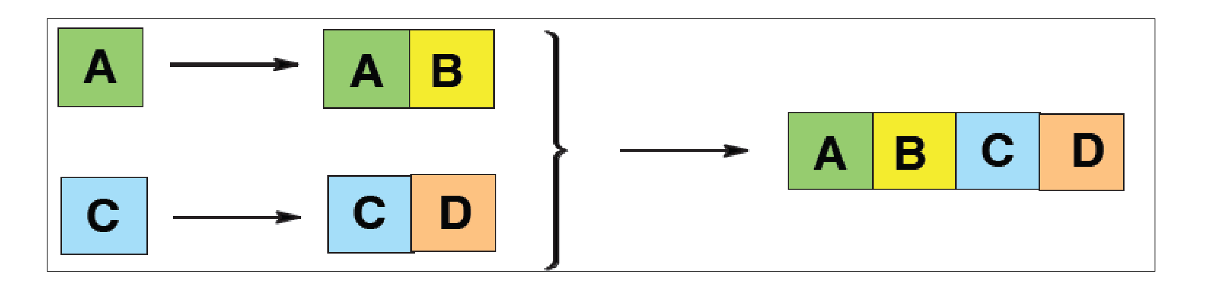


Schéma 05: La synthèse convergente

Le rendement d'une synthèse convergente es en général plus élevé que celui d'une synthèse linéaire.

5-Les hydrogènes mobiles:

Plusieurs composés possédants des hydrogènes mobiles sont utilisés comme synthons Voici quelque uns utilisés.

[1]M. Pittelkow & J.B. Christensen (2005) - *Convergent Synthesis of Internally Branched PAMAM Dendrimers* Org. Lett., **7** (7), pp. 1295-1298.

[2] Nicolaou, D. Sarlah & D.M. Shaw (2007) - *Total Synthesis and Revised Structure of Biyouyanagin*, Angew. Chem. Int. Ed., **46** (25), pp. 4708-4711.

Schéma 06 : Les différents composés possédant un H mobile

5- Les bases utilisées en synthèses (B^-A^+) :

Comme indiqué en synthèse organique l'utilisation des bases est nécessaire ; nous donnons quelques exemples :

NaH ; KH ; EtONa ; EtOK ; Et_3N ; NaOH ; KOH ; K_2CO_3

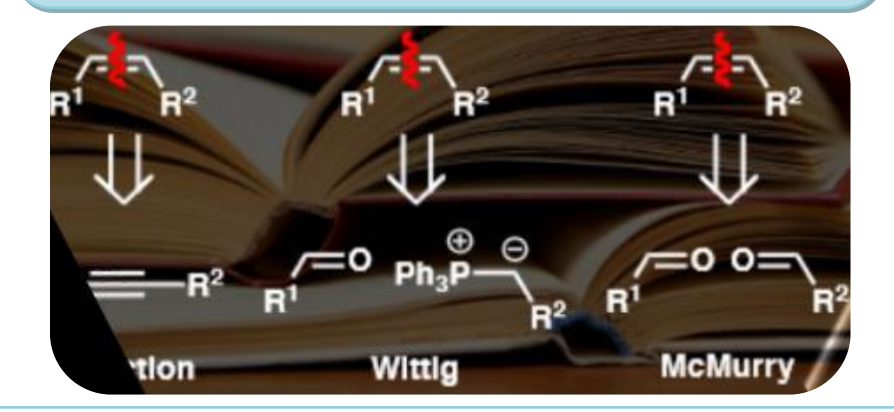
LDA= ; t-BuLi = ; t-BuOK = ; Pyridine =

Schéma 07 : Les différentes bases utilisées.

Cet exemple illustre bien l'attaque du H mobile d'une cétone par une base BA

Schéma 08: Le mécanisme de l'attaque d'une base.

CHAPITRE I



Rétro Synthés des Composés monofonctionnels

I. Rétro Synthèse des Composés monofonctionnels:

Dans ce chapitre nous présenterons des exemples de retrosynthèse des composés monofonctionnels.

I-1-Rétro Synthèse et synthèse des alcènes:

I-1-1-Rétro Synthèse des alcènes :

On propose une analyse retro synthétique d'un dérivé éthylénique suivant :

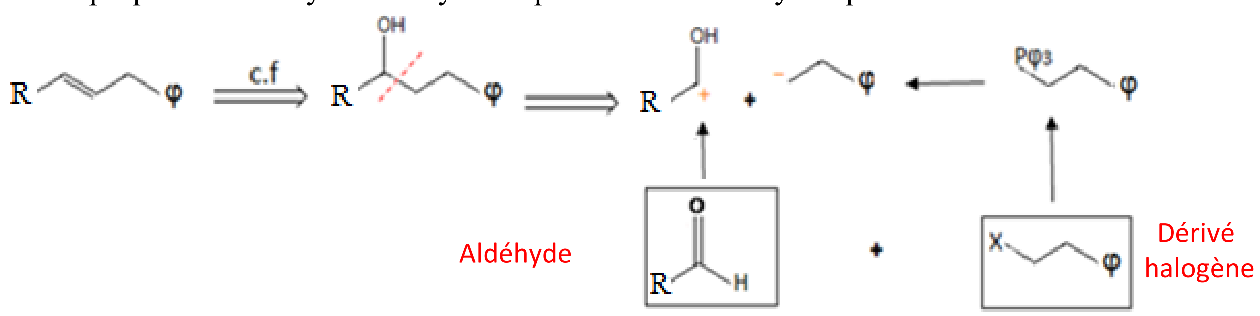


Schéma I. 1 : Rétro Synthèse des dérivés éthyléniques

Le schéma suivi est une coupure C-C entre un dérivé carbonylé et dérivé halogéné.

I-1.2-Synthèse des alcènes (Réaction de Wittig):

L'étape de synhntèse est comme suit : le dérivé halogéné réagit avec le triphenyl de phosphine pour former un ylure de phosphore qui réagira sur le carboyle. Schéma I.2.

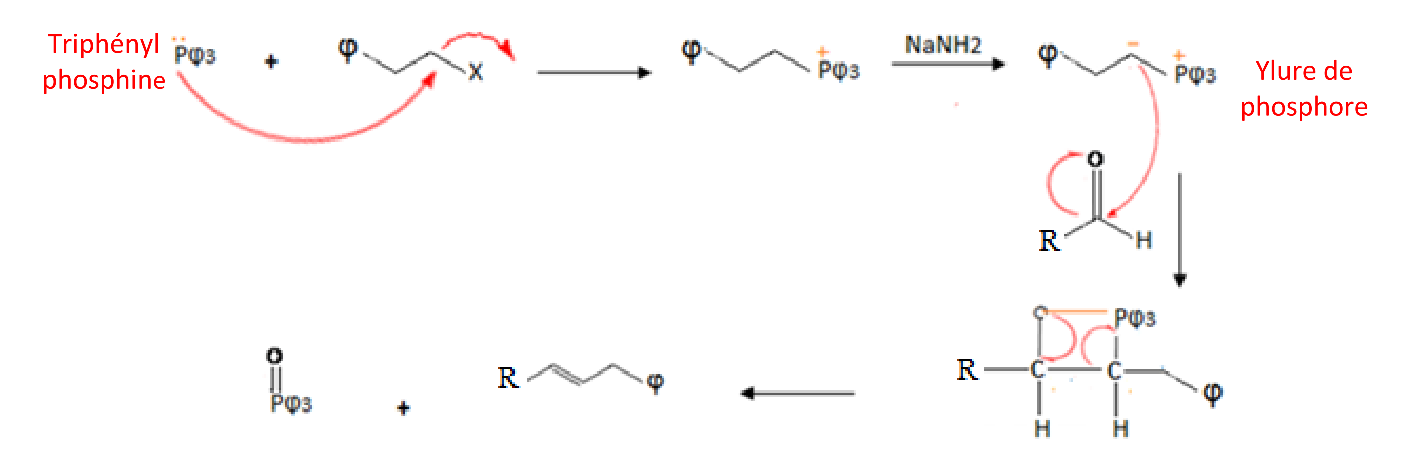


Schéma I. 2 : Synthèse des dérivés éthyléniques

I-2-3-Définition de la réaction de Wittig : est un cas particulier des additions nucléophiles. Il s'agit de l'addition d'un ylure de phosphore (phosphorane) (souvent appelé réactif de Wittig) sur un composé carbonylé (aldéhydes et cétones) pour former des composés éthyléniques (éthylène substitué).

I-2-Rétro Synthèse et Synthèse des alcanes

I-2-1-Rétro Synthèses des alcanes :

Le composé suivant est obtenu par une retro synthèse entre un dérive carbonylé et dérivé halogéné selon le schéma suivant.

halogénure organomagnés

Aldéhyde

Dérivé halogène

Schéma I. 3 : Rétro Synthèse des dérivés alcanes

I-2-2-Synthèse des alcanes (Réactions de Grignard) :

L'étape de synthèse duit le schéma suivant ; il s'agit d'une réaction de Grignard

Schéma I. 4 : Synthèse des dérivés alcanes

Il existe d'autre méthode comme celle de Wittig (voir annexe, Page : 56)

I-3-Rétro Synthèses et Synthèse des alcynes:

I-3-1-Rétro Synthèse des alcynes:

L'alcyne suivant est obtenu par une coupure C-C entre un alcyne vrai et un dérivé halogéné selon le schéma suivant.

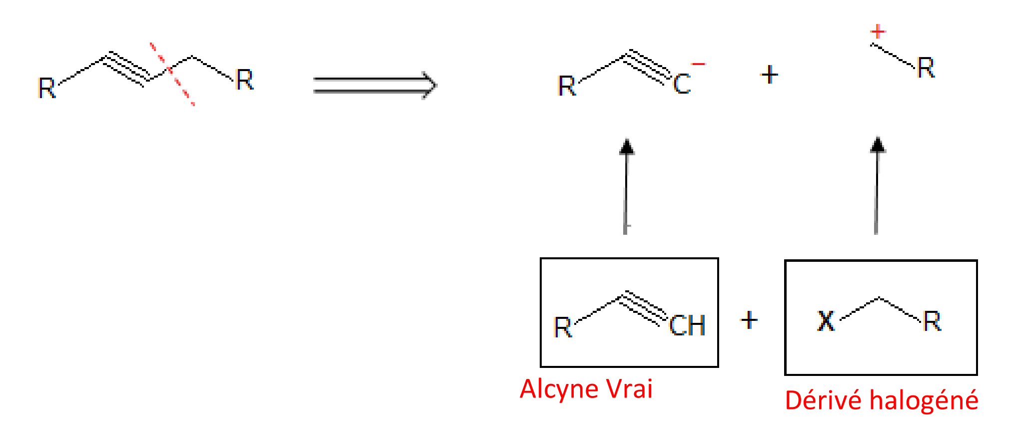


Schéma I. 5 : Rétro Synthèse des dérivés alcynes.

I-3-2- Synthèse des alcynes :

La synthèse est obtenue par action de l'alcyne vrai sur le dérivé halogéné soit en présence d'une base ou en utilisant le réactif de grignard.

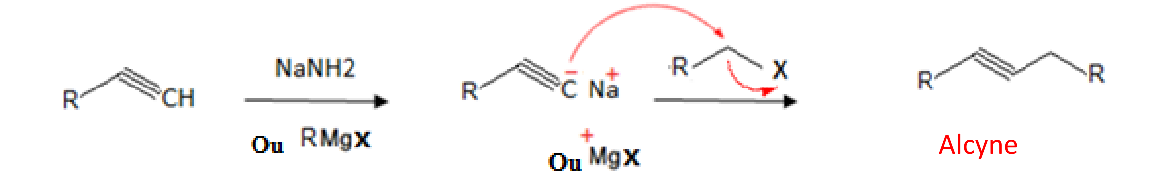


Schéma I. 6 : Synthèse des dérivés alcynes.

I-3-3- Définition de la réaction de Grignard:

Est une réaction d'addition entre un halogénure organomagnésien et carbonylé, (aldéhyde ou cétone), pour donner respectivement un alcool secondaire ou un alcool tertiaire1. Les halogénures organomagnésiens sont appelés réactifs de Grignard et ont pour formule générique R_3–MgX, où R_3 est typiquement un résidu d'alkyle, de vinyle ou d'aryle, et X représente un halogène, le plus souvent du brome Br ou du chlore Cl, parfois de l'iode I. Les réactifs de Grignard sont fortement basiques, et réduisent les aldéhydes R_2–CHO et les cétones R_2–CO–R_1 pour former les alcools.

I-4- Rétro Synthèse et Synthèse des alcools :

I-4-1- Rétro Synthèse des alcools :

L'alcool peut être obtenu selon le schéma retrosynthétique suivant ; c'est l'action d'un carbonyle (cétone ou aldéhyde) sur un halogénure organomagnésien.

Schéma I.7: Rétro Synthèse des dérivés alccols.

I-4-2-Synthèse des alcools (Réactions de Grignard) :

L'étape de synthèse de fait selon le schéma suivant : le réactif de grignard réagit sur le carbonyle après élimination d'une molécule d'eau, on obtient l'alcool correspondant.

Schéma I.8 : Synthèse des dérivés alcools.

I-5-Rétro Synthèse et Synthèse des cétones :

I-5-1-Rétro Synthèse des cétones :

Le schéma retro synthétique suivi est une coupure C-C entre un chlorure d'acyle et un halogénure organomagnésien

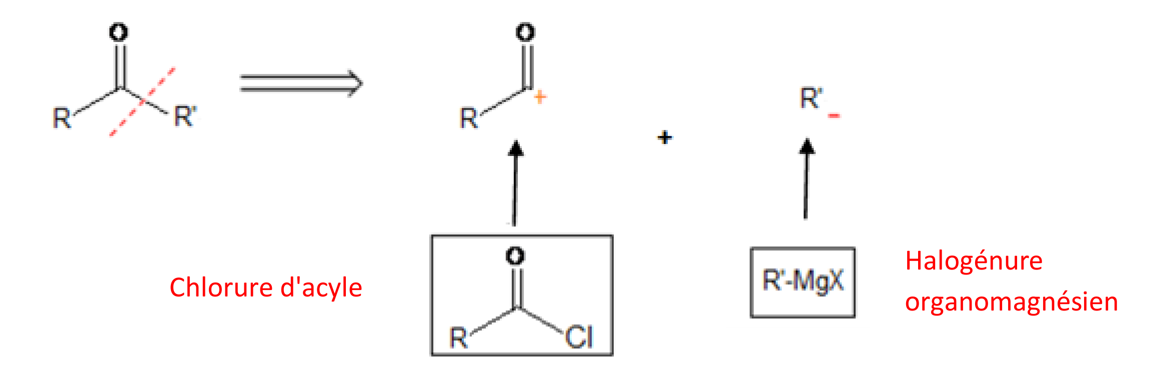


Schéma I.9 : Rétro Synthèse des dérivés carbonylés.

I-5-2-Synthèse des cétones (Réactions de Grignard) :

L'étape de synthèse de fait selon le schéma suivant : le réactif de grignard réagit sur le chlorure d'acyle, après élimination de l'ion $^{-}$Cl-MgX, on obtient le carbonyle correspondant.

Schéma I.10 : Synthèse des dérivés carbonylés.

Il existe d'autre méthode comme celle de l'Hydratation d'un alcyne catalysée par les ions de mercure (voir annexe, Page : 56)

I-6-Rétro Synthèse et Synthèse des aldéhydes et des acides carboxyliques :

I-6-1-Rétro Synthèse des aldéhydes et des acides carboxyliques :

O
R H
C . F
O
R OH
R + + - OH
Dérivé halogène
R—X+
KCN
Cyanure de potassium

Schéma I.11 : Rétro Synthèse des dérivés aldéhydes.

I-6-2-Synthèse d'aldéhyde à partir de KCN:

Comme indiqué sur le schéma retro synthétique, nous obtenons l'aldéhyde à partir de la réduction de l'acide. Ce dernier est obtenu par action de KCN sur un halogénure d'alkyle. Selon le schéma suivant :

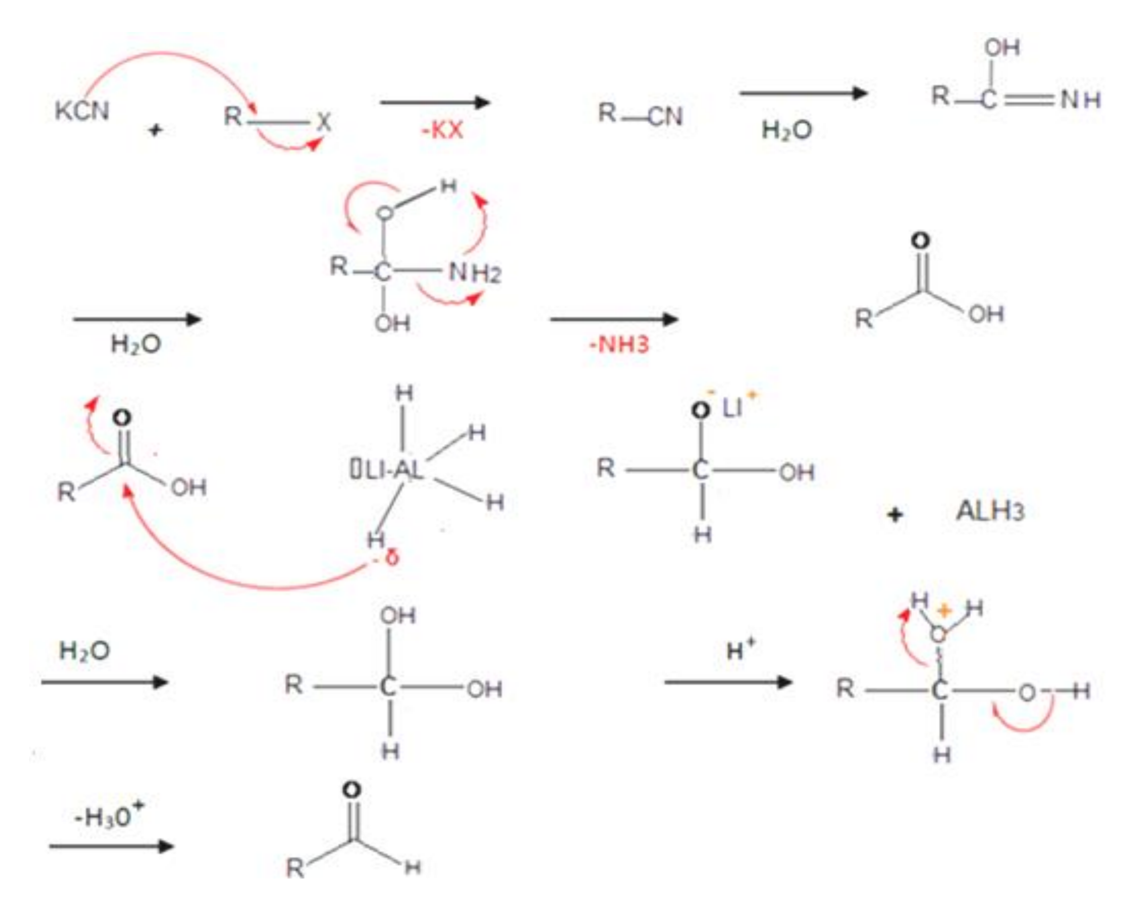


Schéma I.12 : Synthèse des dérivés aldéhydes

I-7-Rétro Synthèse et Synthèse des esters:

I-7-1- Rétro Synthèse des esters :

L'ester suivant est obtenu par action d'un halogénure d'acyle sur un alcool.

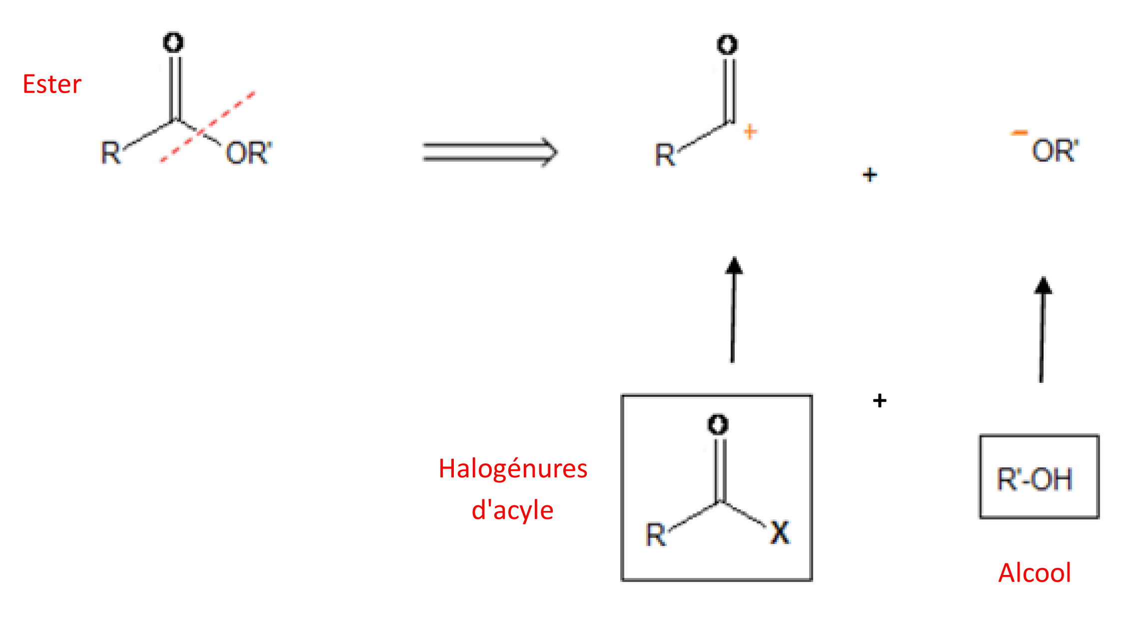


Schéma I.13 : Retro Synthèse des dérivés esters

I-7-2- Synthèse des esters :

Il s'agit de la réaction de Fichier : en faisant réagir un alcool sur l'halogénure d'acyle.

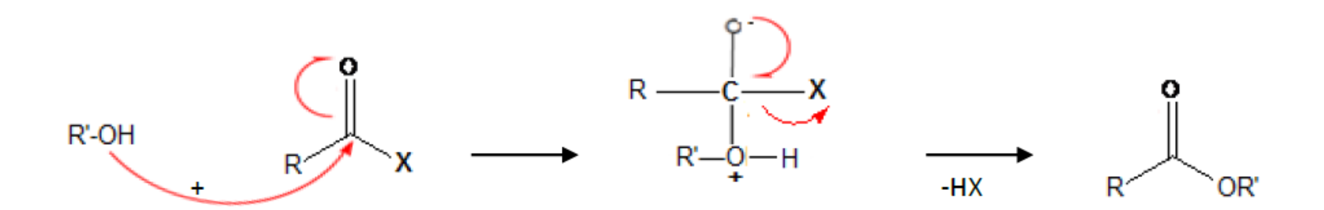


Schéma I.14: La Synthèse des dérivé esters

Il existe d'autre méthode comme la réaction de l'estérification de l'acide par les ions de mercure (voir annexe, page: 56 ; 57)

I-8- Rétro Synthèse et Synthèse des amines :

I-8-1- Rétro Synthèse des amines :

Le schéma retro synthétique suivi pour l'obtention d'une amine par une coupure C-N. Soit à partir d'une amine secondaire, primaire, ou l'ammoniac réagissant avec un halogénure d'alkyle.

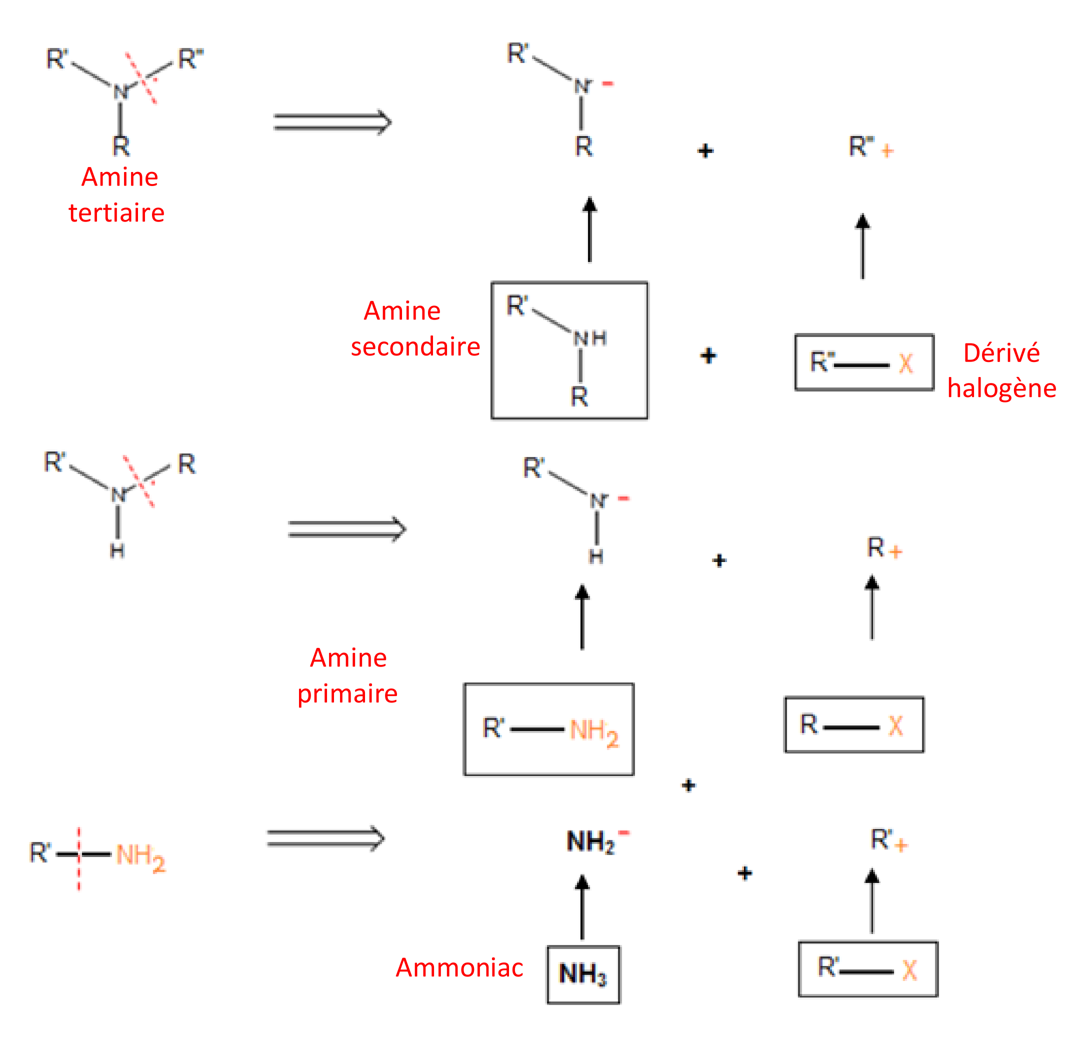


Schéma I.15 : Retro Synthèse des dérivés amines

I-8-2- Synthèse des amines (primaires - secondaires - tertiaires):

La synthèse suivie est comme suit : il s'agit de la réaction d' d'Hofmann dérivés (amines ou ammoniac + Dérivé halogène)

Schéma I.16 : Synthèse des dérivés amines

I-8-3- Réaction d'Hofmann : à partir d'ammoniac, la réaction conduit à une amine primaire. Une amine primaire conduit à une amine secondaire ; une secondaire à une tertiaire et une amine tertiaire à un sel d'ammonium quaternaire. Mais il est très difficile de s'arrêter au stade de l'amine primaire ou secondaire

I-9-Rétro Synthèse et Synthèse des amides :

I-9-1-Rétro Synthèse des amides :

Le retro synthétique suivi est une coupure C-N entre une amine et un ester.

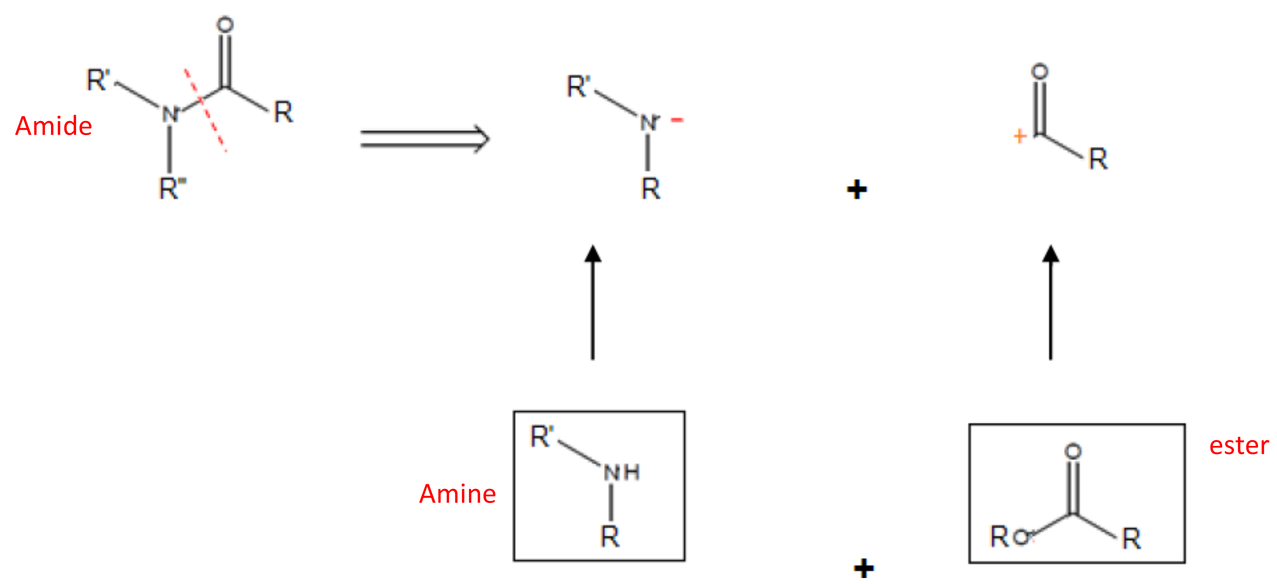


Schéma I.17 : Retro Synthèse des dérivés amides

I-9-2- Synthèse des amides:

La stratégie de synthèse adoptée est la réaction entre une amine sur un dérivé ester.

Schéma I.18 : Retro Synthèse des dérivés amides

Les amides (secondaires ou tertiaires) sont obtenus à partir d'une amine (primaire ou secondaire) et d'un chlorure d'acide ou d'un anhydride d'acide ou d'un ester, toujours selon le même mécanisme. C'est-à-dire que le doublet libre de l'azote (le nucléophile) vient taper sur le carbone du dérivé carbonylé (l'électrophile). Les amides primaires sont quand à eux obtenus à partir d'ammoniac. La réaction ne peut avoir lieu à partir d'acide carboxylique, car elle est réversible et redonne donc l'acide et l'amine.

Pour voir d'autre stratégie de synthèse des amines (voir annexe, page : 57)

I-10-Rétro Synthèse et Synthèse des imines:

I-10-1-Rétro Synthèse des imines:

La retro synthétique suivie est comme suit : il s'agit d'une coupure C-N à partir d'une amine et une cétone.

Schéma I.19: Retro Synthèse des dérivés imines

I-10-2- Synthèse des imines:

La synthèse se fait entre la réaction de l'amine sur le dérivé carbonylé.

Schéma I.20 : Synthèse des dérivés imines

Voir annexe pour plus d'information sur les réactions de Mannich. (page 59)

I-11-Rétro Synthèse et Synthèse des nitriles :

I-11-1-Rétro Synthèse des nitriles:

Le schéma retro synthétique suivi est une coupure C-C entre un radical (R) et un(CN) en position α ou β

Nitrile

R_1-Br

R_2-Br

Dérivé halogéné

CH3-Cl

Cyanure d'hydrogè

HC≡N

Schéma I.21 : Retro Synthèse des dérivés nitriles

I-11-2- Synthèse des nitriles:

Les nitriles: sont obtenus à partir d'un Cyanure d'hydrogène (HCN) ou Cyanure de potassium (KCN) et d'un dérivé halogéné R-X

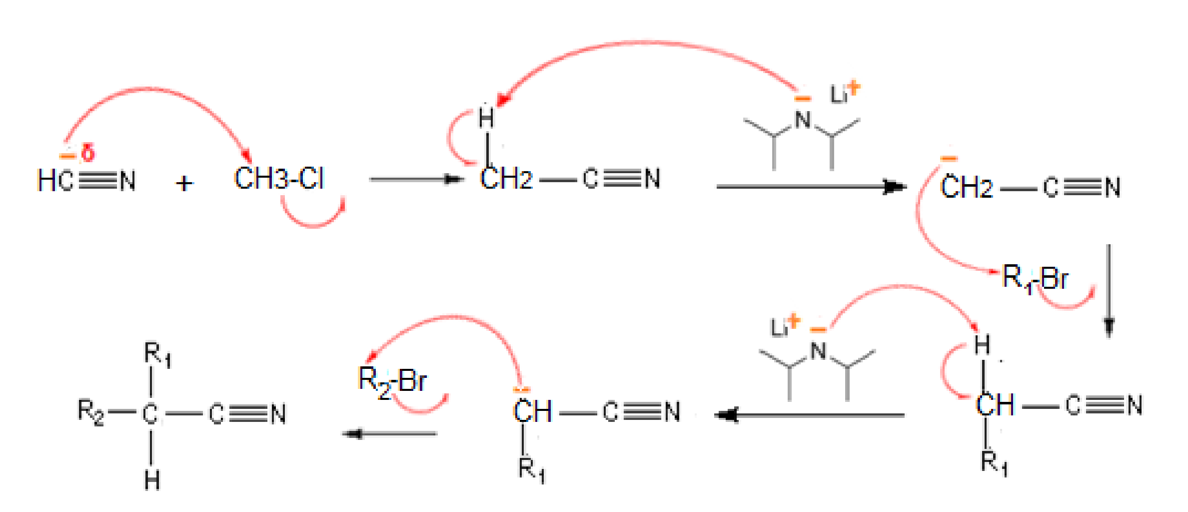
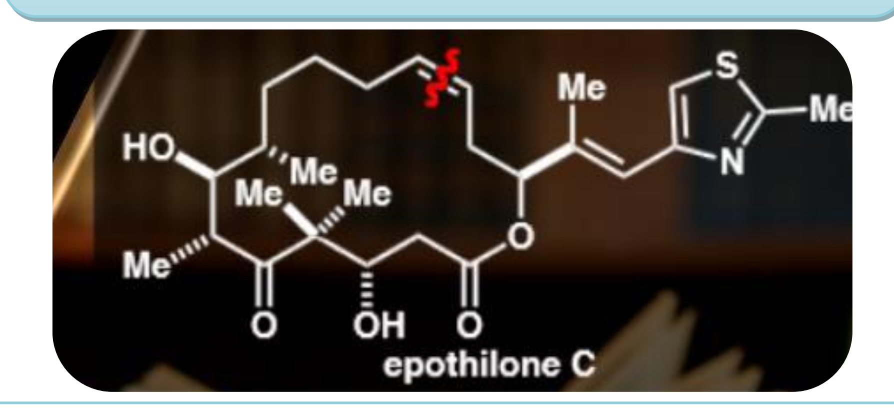


Schéma I.22 : Synthèse des dérivés nitriles

La réactivité des nitriles est indiquée en annexe (page 59 ; 60)

CHAPITRE II



Rétro Synthés des Composés polyfonctionnels

II. Rétro Synthèse des Composés polyfonctionnels:

Dans ce chapitre nous présenterons des exemples de retrosynthèse des composés bis fonctionnels puis trifonctionnelle puis polyfonctionnels.

II-1-Rétro Synthèse et Synthèse des composés bis fonctionnels (diols)

II-1-1-Rétro Synthèse des diols :

La plupart des diols sont obtenus à partir d'alcènes, qu'ils soient cis ou trans

Alcène

C . F

Schéma II.1: Rétro Synthèse des dérivés diols

II-1-2- Synthèse des diols :

Le diol (addition syn) suivant est obtenu par un alcène et en présence de permanganate de potassium selon le schéma suivant

KMnO4
Froid
dilué

2 H_2O

Diol syn

Schéma II.2: Synthèse des dérivés diols addition syn

Synthèse des diols addition syn (alcène + $KMnO_4$ (froid et dilué)+H_2O)):

Le permanganate de potassium, KMnO4, se présente sous forme de cristaux violets, et donne par dilution dans l'eau une solution fortement colorée. Il transfère deux oxygènes sur l'alcène selon une addition cis pour former un complexe immédiatement hydrolysé en diol. Les composés obtenus dans cette réaction étant incolores, le fait de décolorer une solution de KMnO4 signale la présence d'une double liaison dans la structure du réactif de départ. Les deux O apportés par KMnO4 sont du même côté (addition syn)..

La Synthèse des diols addition anti. Voir annexe page Page : 61).

II-2-Rétro Synthèse et Synthèse des composés bis fonctionnels (diènes) :

II-2-1-Rétro Synthèse des diène:

On propose une analyse retro synthétique des diènes suivant :

Schéma II.3: Rétro Synthèse des diènes

II-2-2-Synthèse des diènes:

La plupart des alcènes sont obtenus à partir de la réduction catalytique d'alcènes en présence de palladium

Schéma II.4: Synthèse des diènes

II-3-Rétro Synthèse et Synthèse de deux carbonyles adjacents:

II-3-1-Rétro Synthèse de deux carbonyles adjacents:

La Rétro Synthèse de deux carbonyles adjacents est une coupure C-C entre le carbonyle (RCO) et le deuxième carbonyle (R'CO) , comme dans la Schéma suivante

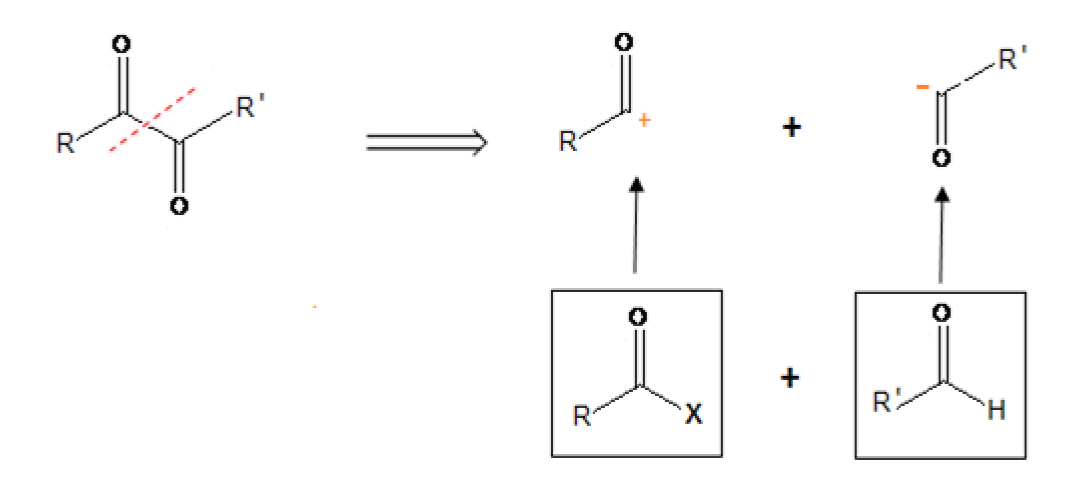


Schéma II.5: Rétro Synthèse de deux carbonyles adjacents

II-3-2-Synthèse de deux carbonyles adjacents:

La Synthèse de deux carbonyles adjacents se fait par (Hydratation d'un alcyne catalysé par les ions Hg^{+2})

R–C≡CH —NaNH2→ R–C≡C⁻ Na⁺ —(RCOX)→ R–C≡C–CO–R —(Hg^{+} / H_3O^{+})→ énol → R–CH₂–CO–CO–R

Schéma II.6: Synthèse de deux carbonyles adjacents

La Synthèse de deux carbonyles adjacents se fait aussi par (Hydratation d'un alcyne catalysé par les ions Hg^{+2}) ; Voir l'annexe page : 61).

II-4-Rétro Synthèse et Synthés des carbonyles cyclique α , β insaturés :

II-4-1-Rétro Synthèse des aldéhydes et des cétones cycliques α , β insaturés :

Dans ce cas, il n'y a qu'une seule méthode de découpage Principalement basé sur l'annélation de Robinson

C . F

Cétone α , β insaturés

Cétone cyclique

H3C—X

Dérivé halogène

Schéma II.7: Rétro Synthèse des aldéhydes et des cétones cycliques α , β insaturés

II-4-2-Synthèse des cétones cycliques α , β insaturés (Annélation de Robinson):

l'annélation de Robinson est une réaction qui créé une cétone α,β-insaturée cyclique à partir d'une cétone (ou aldéhyde) et de la méthylvinylcétone

Schéma II.8: Synthèse des cétones cycliques α , β insaturés

Dans certains cas de synthèse on doit protéger la fonction carbonyle dans ce cas voir l'annexe page 62).

II-5-Rétro Synthèse et Synthèse des cycles insaturés :

II-5-1-Rétro Synthèse des cycles insaturés :

c.f

Diène

aldéhyde
α , β insaturés

Dérivé
halogène

Schéma II.9: Rétro Synthèse des cycles insaturés

II-5-2-Synthèse des cycles insaturés et alcènes :

Réaction de Diels-Alder + Réaction de Wittig

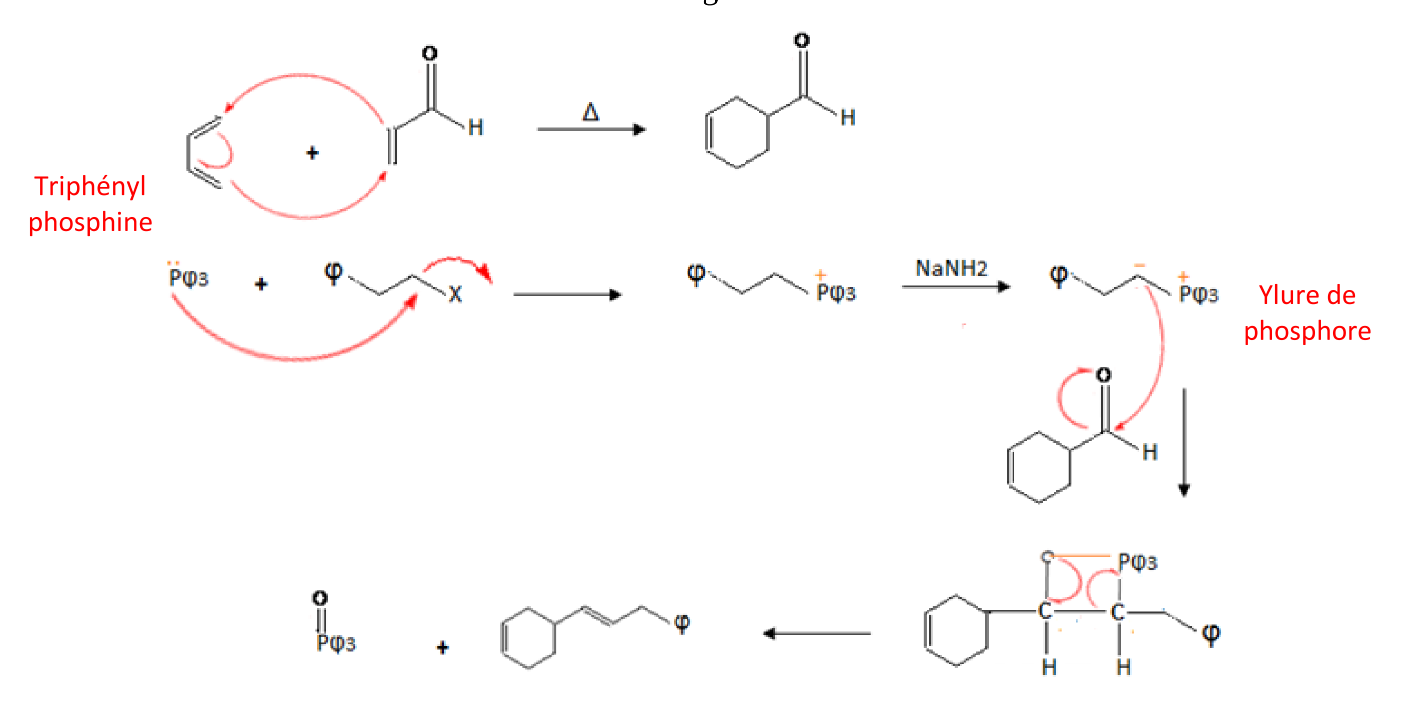


Schéma II.10: Synthèse des cycles insaturés

La réaction de Diels-Alder : est une réaction utilisée en chimie organique, dans laquelle un alcène (diénophile) s'additionne à un diène conjugué pour former un dérivé du cyclohexène.

Otto Diels et Kurt Alder reçurent le prix Nobel de chimie en 1950 pour les travaux relatifs à cette réaction.

II-6-Rétro Synthèse et Synthèse des diènes conjugués:
II-6-1-Rétro Synthèse des diènes conjugués

Ilya plusieurs méthode pour découpe les diènes conjugués Parmi eux, ce qui est montré dans le **Schéma** suivante

Schéma II.11: Rétro Synthèse des diènes conjugués

II-6-2-Synthèse de diène:
L'attaque de l'alcyne traité par une base sur un composé carbonylé pour former des produits contenant une triple liaison et une fonction alcool **:**

Schéma II.12: Synthèse de diène

II-7-Rétro Synthèse et Synthèse des alcynes carbonylés:

II-7-1-Rétro Synthèse des alcynes carbonylés:

Les alcynes carbonylés sont coupés entre triple liaison et la fonction (CO)

Alcyne Vrai

Schéma II.13: Rétro Synthèse des alcynes carbonylés

II-7-2-Synthèse des alcynes carbonylés

L'attaque de l'alcyne traité par une base sur un halogénure d'acyle il former des produits contenant une triple liaison et une fonction carbonyle (alcynes carbonylés)

NaNH2

Schéma II.14: Synthèse des alcynes carbonylés

II-8-Rétro Synthèse et Synthèse (amine –alcool):

II-8-1-Rétro Synthèse (amine –alcool):

Le schéma retro synthétique suivi est une coupure C-N entre un époxyde et un amine

époxyde

Schéma II.15: Rétro Synthèse (amine –alcool)

II-8-2-Synthèse (amine –alcool) :

L'attaque des dérivés aminés sur les époxydes donne des alcools aminés

Schéma II.16: Synthèse (amine –alcool)

II-9-Rétro Synthèse et Synthèse (carbonyle – alcool):

II-9-1-Rétro Synthèse (cétone – alcool):

La rétro Synthèse des composés carbonylés se fait toujours dans le site α

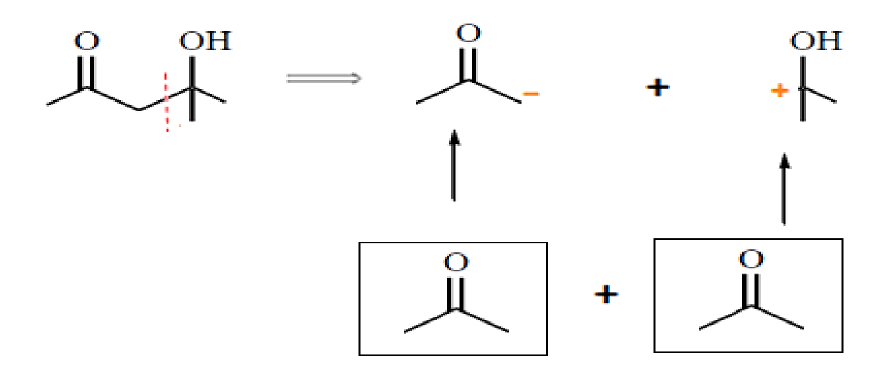


Schéma II.17: Rétro Synthèse (cétone – alcool)

II-9-2-Synthèse (acétone – alcool):

L'attaque d'un composé carbonylé traité par une base sur un autre composé carbonylé donne un alcool carbonylé

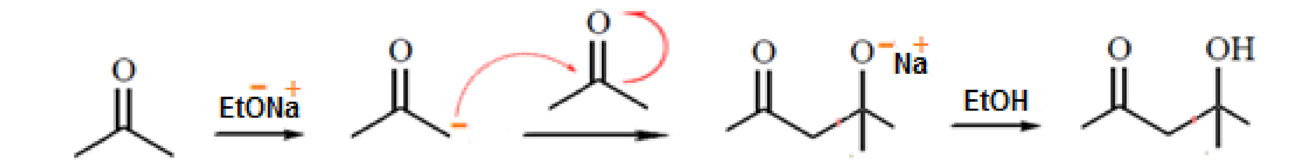


Schéma II.18: Synthèse (cétone – alcool)

II-10-Rétro Synthèse et Synthèse trifonctionnelle (alcène – diéther):

II-10-1-Rétro Synthèse trifonctionnelle (alcène – diéther):

On propose une analyse retro synthétique trifonctionnelle (alcène – diéther **)** suivant

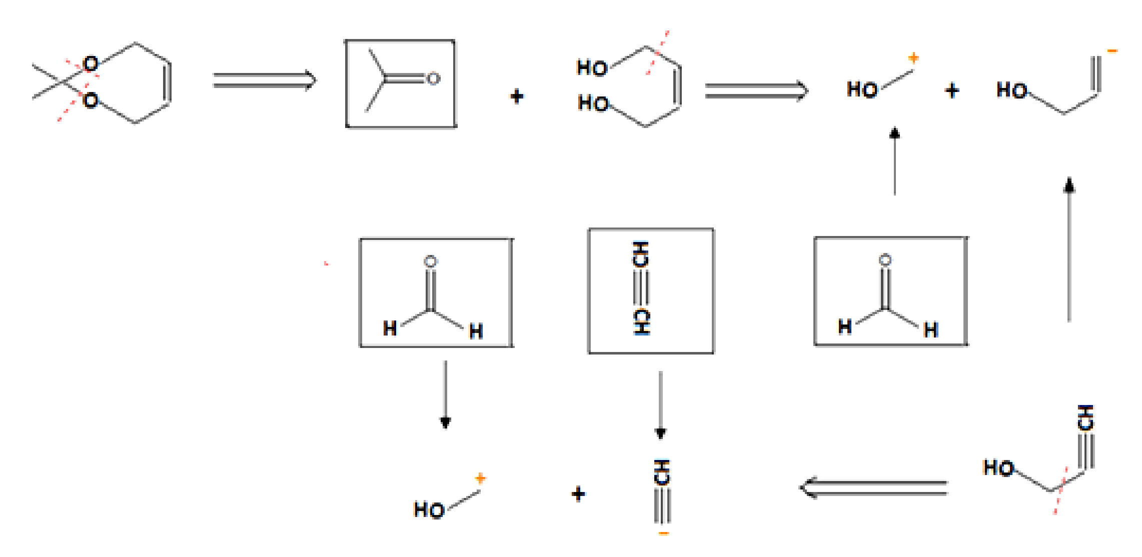


Schéma II.19: Rétro Synthèse trifonctionnelle (alcène – diéther)

II-10-2-Synthèse trifonctionnelle (alcène – diéther) :

L'attaque de l'alcyne traité par une base sur un composé carbonylé donne un produit contenant une triple liaison et une fonction alcool

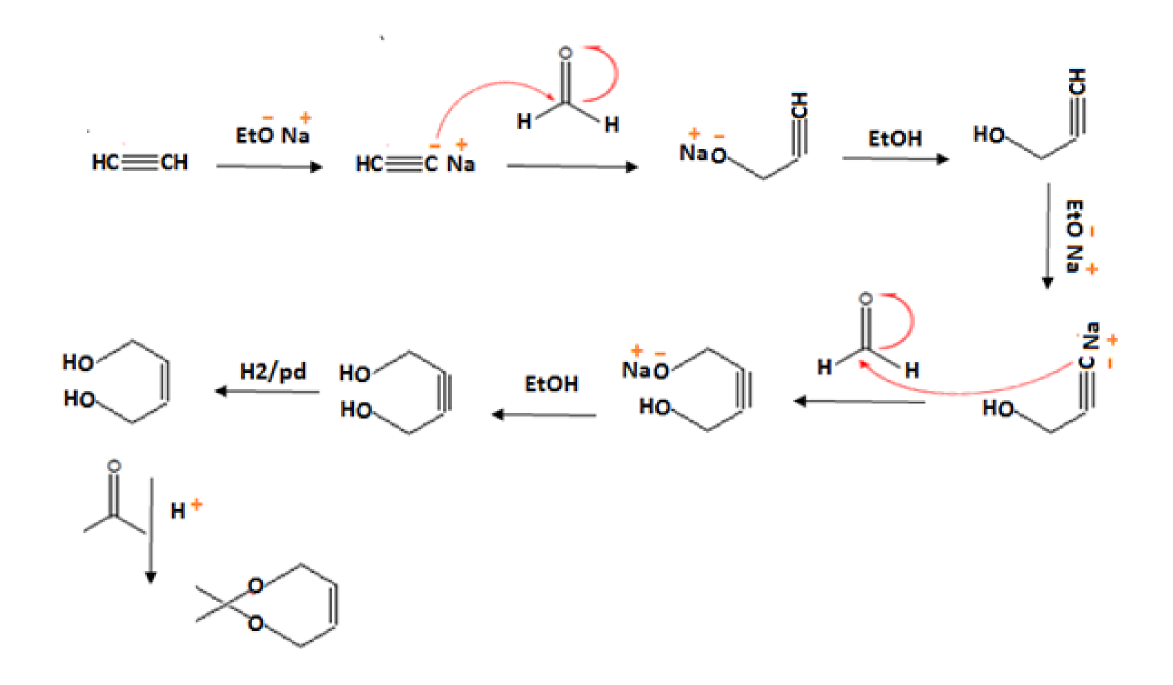


Schéma II.20: Synthèse trifonctionnelle (alcène – di éther)

II-11-Rétro Synthèse et Synthèse trifonctionnelle (tri carbonyle):

II-11-1-Rétro Synthèse trifonctionnelle (tricarbonylé):

On propose une analyse retro synthétique trifonctionnelle (tricarbonylé) suivant

Schéma II.21: Rétro Synthèse trifonctionnelle (tricarbonylé)

l'ozonolyse (alcène + O_3 + H_20) donne deux carbonyle

Schéma II.22: Synthèse trifonctionnelle (tricarbonylé)

Le mécanisme de l'ozonolyse (alcène + O_3 + H_20) est expliqué selon le schéma suivant :

Schéma II.23: Le mécanisme de l'ozonolyse

II-12-Rétro Synthèse et Synthèse trifonctionnelle (amine –éster–carbonyle):

II-12-1-Rétro Synthèse trifonctionnelle (amine –éster–carbonyle) :

On propose une analyse retro synthétique trifonctionnelle (amine –éster–carbonyle) suivant

Schéma II.24: Rétro Synthèse trifonctionnelle (amine –éster–carbonyle)

II-12-2-Synthèse trifonctionnelle (amine –éster–carbonyle) :

On propose la Synthèse suivant

Schéma II.25: Synthèse trifonctionnelle (amine –éster–carbonyle)

II-13-Rétro synthèse et synthèse des dérivés de carbonate: (trifonctionnel)

II-13-1-Rétro synthèse des dérivés de carbonate:

On propose une analyse retro synthétique trifonctionnelle (dérivés de carbonate) suivant

Schéma II.26: Rétro synthèse des dérivés de carbonate

II-13-2-Rétro synthèse des dérivés de carbonate:

On propose la Synthèse suivant dialcool + Phosgène = carbonate

Schéma II.27: synthèse des dérivés de carbonate

II-14-Rétro synthèse et synthèse des composés polyfonctionnels:

II-14-1-Rétro Synthèse de Propylene Carbonate):

On propose une analyse retro synthétique trifonctionnelle (dérivés de carbonate) suivant

Schéma II.28: Rétro Synthèse de Propylene Carbonate:

II-14-2-Synthèse des dérivés de carbonate (Propylene Carbonate):

On propose la Synthèse suivant

Schéma II.29: Synthèse de Propylene Carbonate:

II-15-Rétro Synthèse et Synthèse de la Tropinone

II-15-1-Rétro Synthèse de la Tropinone

On propose une analyse retro synthétique trifonctionnelle (dérivés de carbonate) suivant

Schéma II.30 Rétro Synthèse de la Tropinone

II-15-2-Synthèse de la (Tropinone) :

On propose la Synthèse suivant

Schéma II.31 Synthèse de la Tropinone

II-16-Rétro Synthèse et Synthèse des dérivés du benzène:

II-16-1-Rétro Synthèse du dérivé du benzène:

On propose une analyse retro synthétique (dérivés du benzène) suivant

Schéma II.32: Rétro Synthèse du dérivé du benzène

II-16-2 Synthèse des dérivés du benzène: nous utilisons la réaction de Friedel Crafts

Schéma II.33: Synthèse du dérivé du benzène

On propose le mécanisme de la Wolff–Kishner (hydrazine + KOH + H_20):

Schéma II.34: mécanisme de la Wolff–Kishner

Voir annexe page (63 ; 64 ; 65) Pour les deux autres exemples de retro synthèse de dérivé du benzène

II-17-Rétro Synthèse et Synthèse des dérivés d'urée: $H_2N-C(=O)-NH_2$

II-17-1-Rétro Synthèse des dérivés d'urée:

On propose une analyse retro synthétique (dérivés d'urée) suivant

Isocyanate

Schéma II.35: Rétro Synthèse des dérivés d'urée

II-17-2-Synthèse des dérivés d'urée:

Pour la synthèse des dérivés d'urée, nous proposons la synthèse suivante (amine + isocyanate)

Schéma II.36: Synthèse des dérivés d'urée

Voir annexe page (66) Un autre exemple de Synthés des dérivés d'urée (amine + phosgène)

II-17-3-Rétro Synthèse des dérivés d'urée (aminoplaste):

On propose une analyse retro synthétique des dérivés d'urée (aminoplaste)suivant

Schéma II.37: Rétro Synthèse des dérivés d'urée (aminoplaste)

II-17-4-Synthèse des dérivés d'urée (aminoplaste)

On propose une Synthèse des dérivés d'urée (aminoplaste) suivant

urée +glyoxal = aminoplaste

Schéma II.38: Synthèse des dérivés d'urée (aminoplaste)

II-18-Rétro Synthèse et Synthèse des dérivés Carbamate:

II-18-1-Rétro Synthèse des dérivés Carbamate :

On propose une analyse retro synthétique (des dérivés Carbamate) suivant

Schéma II.39: Rétro Synthèse des dérivés Carbamate

II-18-2-Synthèse des dérivés Carbamate:

nous proposons la synthèse suivante

Schéma II.40: Synthèse des dérivés Carbamate

II-19-Rétro Synthèse et Synthèse des Hétérocycles:

II-19-1-Rétro Synthèse des Hétérocycles (dérivés du Pyrrole):

On propose une analyse retro synthétique (des dérivés du Pyrrole) suivant

Schéma II.41: Rétro Synthèse des Hétérocycles (dérivés du Pyrrole)

II-19-2-Synthèse des Hétérocycles (Synthèse du Pyrrole):

Pour la synthèse des dérivés du Pyrrole, nous proposons la synthèse suivante

Schéma II.42: Synthèse des Hétérocycles (dérivés du Pyrrole)

II-20-Rétro Synthèse et Synthèse des alcaloïdes : La Gramine :

II-20-1-Rétro Synthèse des alcaloïdes la Gramine:

On propose une analyse retro synthétique (des alcaloïdes la Gramine) suivant

Schéma II.43: Rétro Synthèse des alcaloïdes la Gramine

II-20-1-Synthèse de gramine à partir de l'Indole:

Pour la synthèse des dérivés du Pyrrole, nous proposons la synthèse (La réaction de Manish) suivante

gramine

Schéma II.44: Synthèse des alcaloïdes la Gramine

Puisque dans le sxhéma retrosynthétique nous utilisons l'indole, nous proposons la retrosynthèse de l'indole ainsi que sa synthèse

II-21- Rétro Synthèse et Synthèse de l'indole:

II-21-1- Rétro Synthèse de l'indole:

On propose une analyse retro synthétique (de l'indole) suivant

Schéma II.45: Rétro Synthèse de l'indole

II-21-2- Synthèse de l'Indole à partir de phénylhydrazine :

Nous synthétisons l'indole à partir de la phénylhydrazine

Schéma II.46: Synthèse de l'indole

II-22-Rétro Synthèse et Synthèse des aminoacides:

II-22-1- Rétro Synthèse des aminoacides (glycine):

On propose une analyse retro synthétique (glycine) suivant

Schéma II.47: Rétro Synthèse des aminoacides (glycine)

II-22-2- Synthèse des aminoacides (glycine):

Pour la synthèse des aminoacides (glycine), nous proposons la synthèse suivante (La réaction de Manish)

Schéma II.48: Synthèse des aminoacides (glycine)

II-22-3- Rétro Synthèse des aminoacides (L-Tryptophane):

On propose une analyse retro synthétique (L-Tryptophane) suivant

Schéma II.49: Rétro Synthèse des (L-Tryptophane)

II-22-4- Synthèse des aminoacides (L-Tryptophane):

Pour la synthèse des aminoacides (L-Tryptophane), nous proposons la synthèse suivante (La réaction de Manish)

Schéma II.50: Synthèse des (L-Tryptophane)

II-23-Rétro Synthèse et Synthèse des terpènes:

II-23-1-Rétro Synthèse des terpènes : le limonène :

On propose une analyse retro synthétique (le limonène) suivant

Schéma II.51: Rétro Synthèse de limonène)

II-23-2-Synthèse de limonène à partir de deux unités d'isoprène :

Synthèse de terpènes à partir d'isoprane comme indiqué dans le Schéma suivante

Schéma II.52 Synthèse de limonène)

L'isoprène: est obtenu comme suit :

Schéma II.53: Synthèse de l'isoprène

II-24-Rétro Synthèse et Synthèse des coumarines :

II-24-1-Rétro Synthèse de 3-(N-aryl) carboxamide coumarine :

On propose la Rétro Synthèse suivant

NH
OEt
CO_2Et
H
OH
C.F
Cl Cl

Schéma II.54: Synthèse de 3-(N-aryl) carboxamide coumarine

II-24-2-Synthèse des coumarines (3-(N-aryl) carboxamide coumarine) :

nous proposons la synthèse suivante

HNO_3 / H_2SO_4
Fe/HCl
$NaNO_2$ / H_2SO_4
H_2O
$AlCl_3$
$LiAlH_4$
$EtO^- Na^+$
EtOH
H^+
NH_2

Schéma II.55 :Synthèse de 3-(N-aryl) carboxamide coumarine

II-25-Rétro Synthèse et Synthèse des flavonoïdes :

II-25-1-Rétro Synthèse de flavanone:

On propose la Rétro Synthèse suivant

Schéma II.56 :Rétro Synthèse de flavanone

II-25-2-Synthèse de flavanone:

Pour synthétiser de flavanone , nous proposons la synthèse suivante

Schéma II.57: Rétro Synthèse de flavanone

II-26-Rétro Synthèse et Synthèse des stéroïdes:

II-26-1-Rétro Synthèse des stéroïdes:

On propose la Rétro Synthèse suivant

OMe
C.F
OH
OMe
OMe
OH
OMe
OMe
OMe
HO
C.F
OMe
OMe
HO
OMe
OMe
OMe

Schéma II.58: Rétro Synthèse des stéroïdes

II-26-1-Synthèse des stéroïdes:

Pour la synthèse (des stéroïdes), nous proposons la synthèse suivante

OMe
Eto Na
OMe
EtOH
OMe
Eto Na
OMe
EtOH
OMe
OMe
EtOH
Eto Na
OMe
H^+
OMe
HO
Eto Na
OMe
OMe
EtOH
OH
H^+
OMe

Schéma II.59: Rétro Synthèse des stéroïdes

Exercices de Stratégie de synthèse et rétro synthèse en chimie organique

3 ème année Chimie Organique
Stratégie de synthèse et rétro synthèse en chimie organique. *Mr Atmani*

Série d'exercices N°1

Exercice N° 1:

1. Donner le produit des réactions suivantes :

Li^+ N
LDA:Lithium diisopropylamide

1) O — 1) LDA, 2) Br → ?

2) O O — 1) HO^-, 2) Br → ?

3) O — 1) LDA, -10 °C, 2) $PhCH_2Br$ → ?

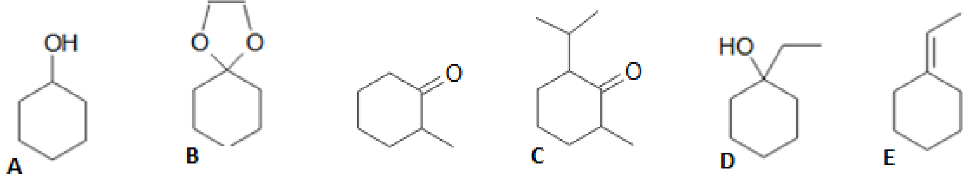
4) O — 1) LDA, 25 °C, 2) CH_3I → ?

5) O — HO^- → ?

6) O + O — HO^- → ?

Exercice N° 2:

1-Indiquer un réactif et les conditions expérimentales appropriées pour synthétiser les molécules suivantes à partir de la cyclohexanone:



2-Proposer une voie de synthèse pour les deux réactions suivantes:

OCH — OH → O

OCH — OH → OCH — OH

Exercice N° 3

Déterminer le composé 2 et Proposer un mécanisme pour les composés 3 et 4.

O, O, 1 — 1) HO^-, 2) CH_3I → 2 — 1) HO^-, 2) O → O O O 3 → O O 4

Exercice N° 4:

A (CO_2Et, O) — HO OH, APTS, reflux → B ($C_{12}H_{20}O_4$) — 1.MeMgBr excès, 2. H_2O, H^+ → C ($C_{12}H_{22}O_3$) — H_3O^+, reflux → D ($C_{10}H_{16}O$)

1. Donner les structures des composés B, C et D.
2. Quelle est l'utilité de la transformation A->B ?

Exercice N° 5:

Compléter les réactions suivantes en précisant les structures des composés **A** et **B** ainsi que les conditions réactionnelles permettant de transformer **A** en **B** :

$CH_3-C(=O)-(CH_2)_4-C(CH_3)_2-C(=O)-H$ — 1) NaOH excès, H_2O, 2) Δ → **A** $C_{10}H_{16}O$ — **?** → **B** $C_{10}H_{18}$

Exercice N° 6:

H_3C CH_3 O **C** CH_3 → H_3C CH_2 O O **D** CH_3 $\xrightarrow[2\text{-}H_2O]{1\text{-}O_3}$ **E** + HCOOH

E $\xrightarrow[\text{puis } H_2O]{NaBH_4}$ **F** $\xrightarrow{\Delta, H_3O^{\oplus}}$ **G** $C_9H_{14}O$ $\xrightarrow[\text{puis } H_2O]{NaBH_4}$ H_3C OH **H** CH_3 $\xrightarrow{?}$ H_3C Br **I** CH_3

Exercice N° 7:

Ph(C=O)–(CH₂)₄–Br $\xrightarrow{PPh_3}$ **A** $\xrightarrow[100\ °C]{EtONa}$ **B**

B $\xrightarrow[2)\ H_2O_2,\ H_2O]{1)\ BH_3}$ **C** $\xrightarrow[H_2SO_4]{CrO_3}$ O Ph

Déterminer **A**, **B** et **C** et expliciter les diverses réactions.

Exercice N° 8:

R-Br $\xrightarrow{1)\ Mg/\text{éther}}$ **1** + **2**

2) CH_2=CH-COCH$(CH_3)_2$

3) H_3O^+

Et les proportions obtenues en produits **1** et **2** en fonction de **R** :

	1	**2**
CH_3	20	80
CH_3-$(CH_2)_2$	4	96

Donnez la structure de **1** et **2** (en négligeant la stéréochimie éventuelle) et justifiez les proportions obtenues.

Exercice N° 9:

Dans cet exercice, on négligera les aspects stéréochimiques. Compléter les réactions suivantes, nommer les fonctions principales de chacun des produits formés ainsi que le type de chacune des réactions mises en œuvre (précisez les différents mécanismes) :

=O + HN $\underset{}{\overset{H^+,\ -H_2O}{\rightleftharpoons}}$ **A** $\xrightarrow{C_6H_5CH_2Cl}$ **B** $\xrightarrow[H^+]{H_2O}$ **C** + HN , HCl

↓ 1) EtONa 2) $PhCH_2Cl$

D

Donner la relation d'isomérie qui existe entre **C** et **D**.

Atmani

3 ème année Chimie Organique
Stratégie de synthèse et rétro synthèse en chimie organique. Mr Atmani

Série d'exercices N° 2

Exercice N° 1:
1-découpez les composés suivants à des réactifs :

2-Proposez un mécanisme pour synthétiser ces composé

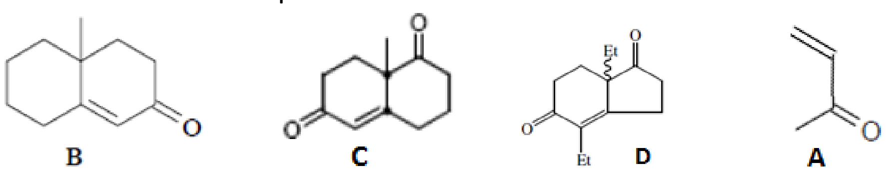
Exercice N° 2:

Synthétiser l'ethyl 3-cyclohexenecarboxylate à partir de l'acide acrylique **.**

Exercice N° 3:

Synthétiser le Bibenzyl, α,α'-dibromo- à partir de l'alcool benzylique .

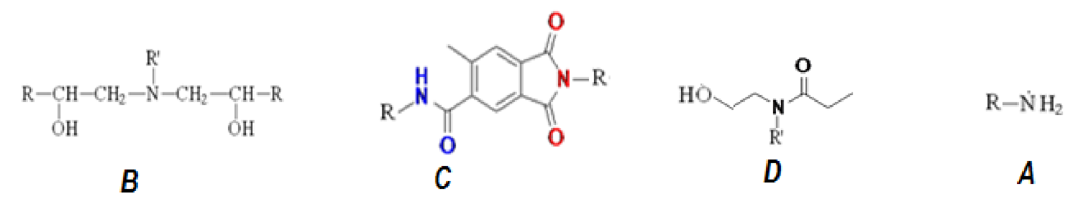
Exercice N° 4:
1-Synthétiser **B** et **C** et **D** à partir de **A**



Exercice N° 5:
1-découpez les composés suivants à des réactifs:

2-Proposez un mécanisme pour synthétiser ces composés.

Exercice N° 6:



Synthétiser **B** et **C** et **D** à partir de **A**

3 ème année Chimie Organique
Stratégie de synthèse et rétro synthèse en chimie organique . Mr Atmani

Série d'exercices N° 3

Exercice N° 1:

1-découpez les composés suivants à des réactifs :

; ; ;

2-Proposez un mécanisme pour synthétiser ces composés.

Exercice N° 2:

1-découpez les composés suivants à des réactifs :

CN C_6H_5 C_6H_5 OH ; ;

-Proposez un mécanisme pour synthétiser ces composés.

Exercice N° 3:

1-découpez les composés suivants à des réactifs :

2-Proposez un mécanisme pour synthétiser ces composés a partir du cétone

Exercice N° 4:

1-découpez les composés suivants à des réactifs :

OH COOEt

2-Proposez un mécanisme pour synthétiser ces composés à partir du benzène.

Exercice N° 5:

1-découpez les composés suivants à des réactifs :

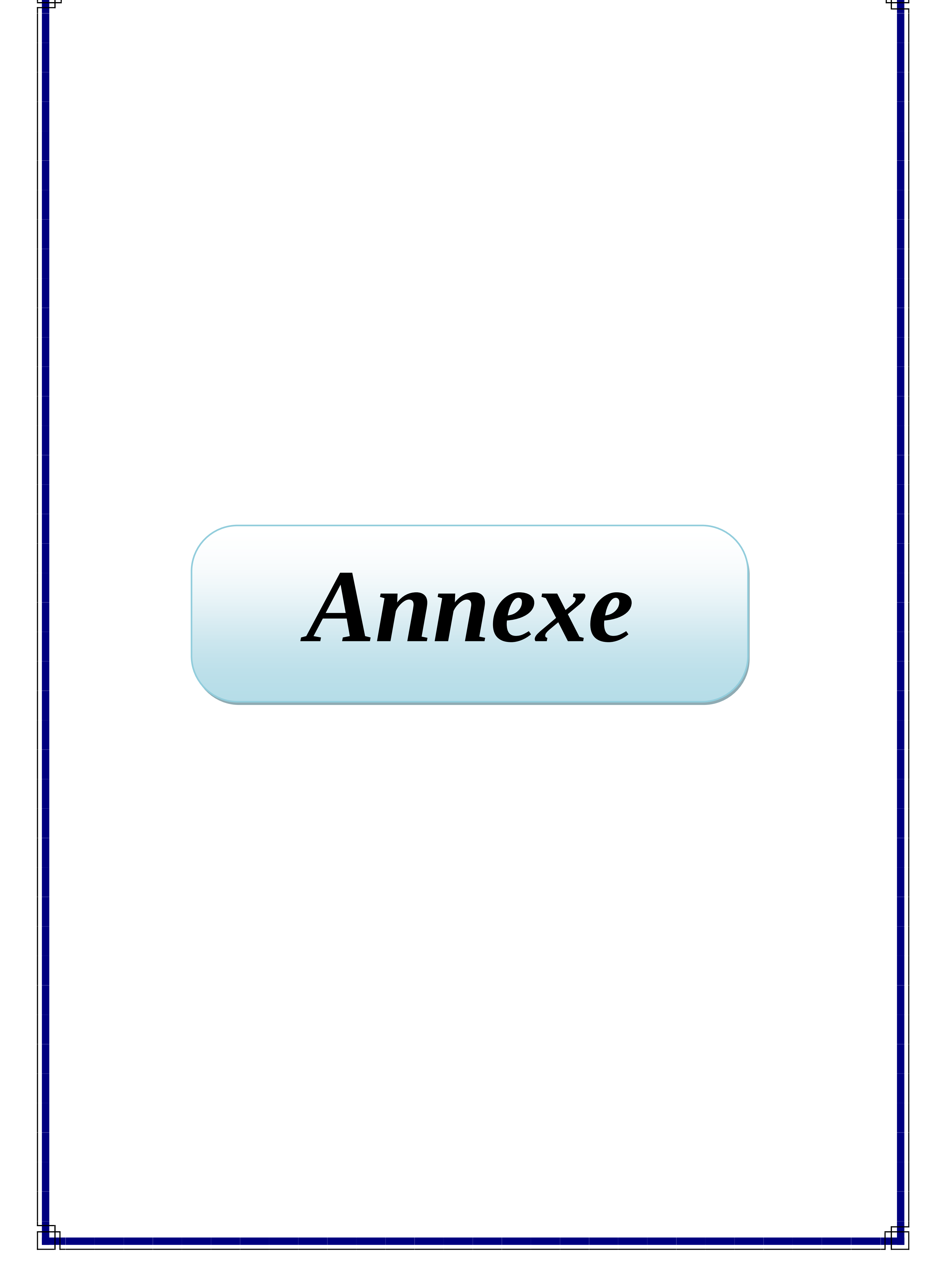
O OH OH COOEt

2-Proposez un mécanisme pour synthétiser ces composés à partir du cétone.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Stratégie de synthèse et rétrosynthèse en chimie organique ,Cours de chimie de première période seconde période de PCSI, Chapitre 11, Elias James Curry, lauréat du prix Nobel de chimie 1990
2. Organic Synthesis ;The Disconnection Approach 2nd Edition,Stuart warren, Department , cambridje university, UK and Paul Wyatt School of chemistry Bristol UK, published 2008
3. J.A.joule and K. Mills, Heterocyclic chemistry Blackwell, Oxford, Edition 2000,Claynden , organic chemistry Chapters 43 , and 44
4. Organic Synthesis: Strategy and Control (Anglais) Broché – 20 avril 2007
5. Organic Synthesis: Strategy and Control (Paul Wyatt and Stuart Warren) , June 2008, Journal of chemical education, 85(6) DOI: 10.1021/ed085p785 , Richard M. Pagni



Annexe

Annexe

Chapitre 1

1-Synthèse des alcanes :

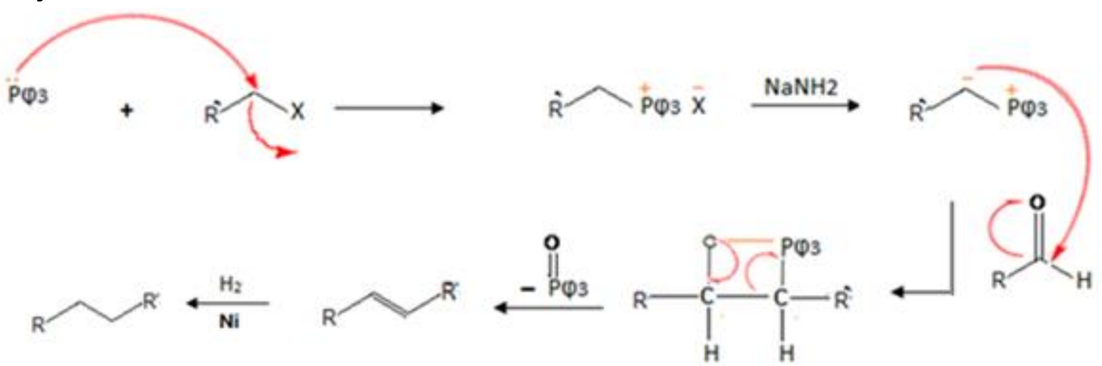


Schéma 01 : Réaction de Wittig pour la synthèse d'un alcane

2-Synthèse des cétones et des aldéhydes

2-1- Hydratation d'un alcyne catalysée par les ions de mercure :

l'Hydratation d'un alcyne catalysée par les ions de mercure

1-) Alcyne — Cétone

2-) Alcyne vrai — Aldéhyde

Schéma 02 : Réaction d'Hydratation d'un alcyne catalysée par les ions de mercure.

3-Synthèse des esters

L'estérification est une réaction de chimie organique au cours de laquelle un groupe fonctionnel ester R_1-COO-R_2 est obtenu par condensation d'un groupe acide carboxylique R_1-COOH et d'un groupe alcool R_2-OH ainsi que formation d'eau H_2O

Schéma 03 : Réactions de l'estérification

4-Synthèse d'une amine à partir d'un amide:

La réduction de l'amide par $LiAlH_4$ il produit une amine

Schéma 04 : La réduction de l'amide

5-Synthèse d'une amine à partir de R-CN:

La réduction du nitrile par $LiAlH_4$ il produit une amine

Schéma 05 : La réduction du nitrile

6-Synthèse d'un amide (Réarrangement de Beckmann):

-Réarrangement de Beckmann: est une réaction permettant de convertir une oxime en amide et implique la migration d'un groupement alkyle sur un azote rendu électrophile (pauvre en électron) Cette réaction repose sur la conversion du groupement hydroxyle de l'oxime en un groupement partant à l'aide d'un acide (de Lewis), d'un anhydride ou d'un halogénure d'acyle.

Schéma 06 :Synthèse d'un amide (Réarrangement de Beckmann)

7-Synthèse du sel diazonium (R-NN^{+} X $^{-}$) :

Schéma 07 :Synthèse du sel diazonium (R-NN^{+} X $^{-}$)

8- La réaction de Manish : est une méthode classique pour la préparation de bêta-aminocétones et aldéhyde (base de Mannich). C'est une étape clé dans la synthèse de nombreux produits pharmaceutiques et naturels. La réaction de Mannich fait intervenir un aldéhyde ou une cétone énolisable, une amine secondaire, du formaldéhyde, en solution aqueuse d'acide chlorhydrique comme catalyseur. Le produit obtenu est une aminocétone formée par addition sur la cétone d'une molécule de formaldéhyde et d'une molécule d'amine.

Schéma 08: La réaction de Manish

9-L'hydratation d'un nitrile

L'hydratation d'un nitrile : fournit dans un premier temps l'amide. Prix par précautions particulières sinon la transformation se poursuit par l'hydrolyse de l'amide. Selon la nature du milieu, on obtient l'acide carboxylique ou bien l'ion carboxylate.

Schéma 09: L'hydratation d'un nitrile

10-Réaction du Nitrile + RMgX:

La réaction du nitrile avec le dérivé de magnésium en présence d'eau donne une cétone (Nitrile + RMgX +H2O = cétone)

Schéma 10: Réaction du Nitrile + RMgX

Chapitre II

11-Synthèse des diols addition anti (alcène + peracide ($RCOOOH+H_2O$):

La réaction d'un alcène avec un peracide en présence d'eau donne un diol addition anti

peracide

HÖH

Diol anti

Schéma 11:Synthèse des diols addition anti

X—Y syn

X—Y anti

Schéma 12:Synthèse des diols addition anti et syn

12-Synthèse de deux carbonyles adjacents :

Hydratation d'un alcyne catalysé par les ions Hg+2)

NaNH2

Hg^+ | H_3O^+

Schéma 13: Synthèse de deux carbonyles adjacents

13-La protection de la fonction cétone:
Les cétones sont protégés par le glycol (diol) en milieu acide:

Schéma 14: La protection de la fonction cétone

14-La protection de la fonction aldéhyde:
Les aldéhydes sont protégés par le glycol (diol) en milieu acide:

Schéma 15: La protection de la fonction aldéhyde

14-1-Le Mécanisme de protection:

Schéma 16: Le Mécanisme de protection

15- la Rétro Synthèse des dérivés du benzène (Exemple 02):

Le deuxième exemple pour la Rétro Synthèse des dérivés du benzène

Schéma 17: la Rétro Synthèse des dérivés du benzène (Exemple 02)

16- la Synthèse des dérivés du benzène:

$HNO_3 + H_2SO_4 \rightleftharpoons H_2NO_3^{\oplus} + HSO_4^{\ominus} \rightleftharpoons NO_2^{\oplus} + HSO_4^{\ominus} + H_2O$

benzène

Nitrobenzene

Fe/HCl

Aniline

Phénol

Schéma 18: la Synthèse des dérivés du benzène (Exemple 02)

17- la Rétro Synthèse des dérivés du benzène(Exemple 03):

Schéma 19: Rétro Synthèse des dérivés du benzène(Exemple 03)

18-Synthèse des dérivés du benzène(Exemple 03)

Schéma 20: Synthèse des dérivés du benzène(Exemple 03)

19-Substitution électrophile aromatique (Règles d'Holleman)

Substituant (R) activant avec une orientation ortho et para ou méta :

R	ortho + para	R	méta
$-CH_3$	CH_3 ortho para	$-NO_2$	NO_2 meta
-Et	CH_2-CH_3 ortho para	-CN	CN meta
-Ph	Ph ortho para	$-N^+R_3$	$\overset{+}{N}R_3$ meta
-OH	OH ortho para	-COH	COH meta
-OR	OR ortho para	-COR	COR meta
$-O^-$	O^- ortho para	-COOH	COOH meta
$-NH_2$	NH_2 ortho para	-COOR	COOR meta
$-NR_2$	NR_2 ortho para	$-SO_3H$	SO_3H meta
-X	X ortho para	$-CF_3$	CF_3 meta

20- Exemple de Synthés des dérivés d'urée (amine + phosgène):

Schéma 21: Synthés des dérivés d'urée